

# 强化治疗时间对初发2型糖尿病患者的影响分析

曾宪莹, 圈启芳

青海大学附属医院内分泌与代谢病学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月10日; 发布日期: 2022年5月17日

## 摘要

2型糖尿病已成为一个全球性的严重公共卫生问题, 在中国糖尿病流行形势尤为严峻。随着医疗技术的不断发展, 2型糖尿病的治疗方法趋于多元化、先进化, 但仍未能对血糖进行完全有效的控制。2型糖尿病患者具有缺乏及抵抗胰岛素的特点。因此, 为实现有效的血糖控制, 临床上常对患者进行胰岛素注射。强化治疗作为一种治疗糖尿病患者的方法, 通过对胰岛素的生理输送进行模拟, 从而使血糖趋于正常。近年来, 临床将强化治疗引进到2型糖尿病患者的治疗中, 观察其对2型糖尿病的临床疗效。文章对强化治疗时间对初发2型糖尿病患者的影响进行综述。

## 关键词

2型糖尿病, 胰岛素泵, 治疗时间

# Effects of Different Duration of Intensive Treatment in Patients with Incipient Type 2 Diabetes Mellitus

Xianying Zeng, Qifang Juan

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 16<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 10<sup>th</sup>, 2022; published: May 17<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Type 2 diabetes has become a serious global public health problem, especially in China. With the continuous development of medical technology, the treatment of type 2 diabetes tends to be diversified and advanced, but it still fails to control blood glucose effectively. Type 2 diabetes is characterized by insulin deficiency and resistance. Therefore, in order to achieve effective blood glu-

cose control, insulin injection is often performed on patients clinically. Intensive therapy is a treatment for diabetics that mimic the physiological delivery of insulin to normalize blood sugar. In recent years, intensive therapy has been introduced into the treatment of patients with type 2 diabetes to observe its clinical efficacy. This article reviews the effect of duration of intensive treatment on patients with incipient type 2 diabetes mellitus.

## Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Pump, Different Treatment Duration

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

2 型糖尿病是一种严重危害人体健康的最常见的代谢性疾病, 数据显示[1], 2021 年全球成年糖尿病患者人数达到 5.37 亿(约十分之一的成年人)。其中约 44.7% 的成人糖尿病患者(2.4 亿人)未被确诊。到 2045 年患者人数预计将达到 7.84 亿。过去的 10 年间(2011 年~2021 年), 我国糖尿病患者人数由 9000 万增加至 1 亿 4000 万, 增幅达 56%, 其中约 7283 万名患者尚未被确诊, 比例高达 51.7%。以上数据表明, 我国糖尿病防治工作仍面临巨大挑战。因此, 及时控制血糖对保护及恢复胰岛功能, 减少并延缓并发症的发生发展, 提高患者的生活质量具有重要意义。

2 型糖尿病是一种慢性进展性全身代谢性疾病, 持续性高血糖是诱发和加重胰岛 B 细胞功能衰竭的主要因素之一[2], 对糖尿病干预时机和策略的选择尤为重要。基础研究显示[3] [4], 对新诊断 2 型糖尿病尽早予以胰岛素强化治疗使血糖正常, 可减少“糖毒性”, 逆转高糖毒性对胰岛 B 细胞的影响。Ilkova 等[5]研究显示, 经持续皮下胰岛素注射(CSII)治疗部分新诊断的 2 型糖尿病患者诱导出长期血糖控制良好且不需服用任何降糖药物的“蜜月期”。在 2013 年、2017 年、2020 版的《中国 2 型糖尿病防治指南》中, 对 2 型糖尿病强化治疗均有提及, 且对强化治疗的效果是肯定的。对于 HbA1c  $\geq$  9.0% 或空腹血糖  $\geq$  11.1 mmol/L 伴明显高血糖症状的新诊断 T2DM 患者, 可实施短期胰岛素强化治疗, 治疗时间在 2 周至 3 个月为宜。有研究表明[6], 2 型糖尿病在早期具有一定的可逆性。短期胰岛素强化治疗可显著改善胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素敏感性, 是一种逆转 T2DM 的有效手段。现有的短期胰岛素强化治疗诱导新诊断 T2DM 逆转的相关研究中, 疗程在 1 周至 3 个月之间, 大部分研究为 2~4 周。一项加拿大的临床研究[7]发现, 强化治疗 8 周患者的结局并不优于 4 周。鉴于血糖达标后需维持一定时间供  $\beta$  细胞功能恢复, 建议短期胰岛素强化治疗疗程为达到血糖正常化后维持不少于 2 周, 方案应结合临床获益和患者意愿进行个体化。专家共识中并未指出过短或过长的强化治疗时间会产生什么影响。因此不同的强化治疗时间对初发 2 型糖尿病患者的影响对强化治疗时间的制定有一定的意义。

## 2. 强化治疗在治疗初发 2 型糖尿病中的应用

我国 2 型糖尿病防治指南中建议的短期胰岛素强化治疗方案包括基础+餐时胰岛素注射方案、胰岛素泵以及每日 2~3 次预混胰岛素类似物注射方案。实现病情逆转的临床研究多数采用胰岛素泵作为强化治疗方式或基础 + 餐时模式一日多次注射[6]。有研究显示, 在初诊 2 型糖尿病治疗中采用短期胰岛素强化治疗可有效改善患者胰岛  $\beta$  细胞功能, 实现对患者血糖水平的有效控制, 达到缓解患者临床症状的目

的[8]。对于  $\text{HbA1c} \geq 9.0\%$  或空腹血糖  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$  伴明显高血糖症状的新诊断 2 型糖尿病患者, 可实施短期胰岛素强化治疗, 治疗时间在 2 周至 3 个月为宜。短期胰岛素强化治疗方案可以采用多次皮下注射胰岛素、每日 2~3 次预混胰岛素或 CSII。如果采用的是多次皮下注射胰岛素方案, 根据中餐前、晚餐前和睡前血糖水平分别调整早、中、晚餐前的胰岛素用量, 根据空腹血糖水平调整睡前基础胰岛素用量, 每 3~5 天调整 1 次, 每次调整的胰岛素剂量为 1~4U, 直到血糖达标。如果采用的是每日 2~3 次预混胰岛素, 根据睡前和餐前血糖水平进行胰岛素剂量调整, 每 3~5 天调整 1 次, 根据血糖水平每次调整的剂量为 1~4 U, 直到血糖达标。如果采用的是 CSII, 胰岛素泵治疗是采用人工智能控制的胰岛素输注装置, 通过持续皮下胰岛素输注方式, 模拟胰岛素的生理性分泌模式来控制高血糖, 相比传统的多次胰岛素注射, 可有效规避低血糖发生风险, 减少注射次数提高患者生活质量。胰岛素强化治疗时应同时对患者进行医学营养及运动治疗, 并加强对糖尿病患者的教育[9]。实现病情逆转的临床研究多数采用胰岛素泵作为强化治疗方式或基础 + 餐时模式一日多次注射, 有研究表明, 这两种方案的强化治疗效果相等, 因此可看做采用上述两种强化治疗方案效果相同。

### 3. 强化治疗与代谢相关指标

#### 3.1. 强化治疗与糖代谢

血糖控制情况与  $\beta$  细胞功能有关, 2 型糖尿病患者常出现  $\beta$  细胞功能障碍, 导致血糖控制情况不理想[10]。相关研究显示, 初诊断的 2 型糖尿病患者, 其胰岛  $\beta$  细胞水平明显低于健康人群, 这也是患者胰岛素分泌量不足的主要原因, 如果此时进行反复的抗糖尿病药物治疗, 无法改善胰岛  $\beta$  细胞功能, 致使血糖水平难以有效降低, 而长时间的血糖异常, 将会诱发胰岛  $\beta$  细胞衰竭, 导致患者不得不接受胰岛素终生治疗, 因此, 临床多认为保护与恢复患者的胰岛  $\beta$  细胞功能, 使其正常分泌胰岛素是治疗 2 型糖尿病的关键[11]。短期强化治疗的目的在于使患者的血糖维持正常, 降低 2 型糖尿病患者的葡萄糖毒性。众所周知, 2 型糖尿病的病理生理基础是胰岛 B 细胞分泌减退和(或)胰岛素抵抗, 其中胰岛  $\beta$  细胞分泌功能的进行性减退是起病的中心环节, 也是病情进展的最主要驱动力。而高血糖是胰岛  $\beta$  细胞分泌功能损伤的主要因素。因此尽早的纠正高血糖状态, 切断高血糖与  $\beta$  细胞分泌功能减退之间的恶性循环。逆转高血糖对  $\beta$  细胞的损害作用, 最大限度地恢复  $\beta$  细胞功能对新诊断 2 型糖尿病尤为重要。国内外临床研究显示[12], 对新诊断 2 型糖尿病患者, 短期胰岛素强化治疗可改善胰岛  $\beta$  细胞功能, 并使部分患者病情缓解。且胰岛素强化治疗时间多为 2~3 周。最近 Kramer 等[13]纳入 7 篇研究的荟萃分析显示, 短期胰岛素强化治疗可改善 Homa  $\beta$  和 Homa IR, 并诱导部分新诊断 2 型糖尿病达到较长期血糖缓解。我国的指南同样推荐对新诊断 2 型糖尿病进行短期胰岛素强化治疗, 但对强化治疗时间及治疗方式的选择仍亟需开展临床研究积累更多的临床证据。

#### 3.2. 强化治疗与脂代谢

目前认为, 2 型糖尿病发生的主要机制是胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷。同时持续的高血糖、高血脂所致的糖毒性和脂毒性可加重胰岛素抵抗和降低胰岛  $\beta$  细胞功能[14]。故而, 纠正血糖、血脂异常, 保护胰岛  $\beta$  细胞功能在治疗 2 型糖尿病过程中十分重要[15]。2 型糖尿病早期血糖和血浆游离脂肪酸水平升高, 这是因为胰岛  $\beta$  细胞功能受损, 胰岛素分泌不足, 使得肝糖输出增加, 脂肪分解作用增强[16]。高血糖和高游离脂肪酸又进一步加重胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞损伤, 形成恶性循环。初诊 2 型糖尿病患者可以采用早期胰岛素治疗, 从而快速降低糖脂毒性, 使患者的病情得到有效控制。研究表明, 首次使用短期胰岛素泵治疗初诊 2 型糖尿病患者, 验证了试验的可行性。在采用胰岛素泵治疗 2~3 周后, 患者的血糖得到有效控制, 且在治疗 7d 时血糖控制情况最好[17]。但对初诊 2 型糖尿病患者强化治疗时间不同

的长期临床观察, 有待进一步研究。

### 3.3. 强化治疗与体重

目前, 对新发的血糖水平较高的 2 型糖尿病患者主要采取短期胰岛素强化治疗, 其目的在于提高患者胰岛  $\beta$  细胞功能, 维持血糖指标达标。但对于新发肥胖 2 型糖尿病患者, 在进行胰岛素强化治疗时可能导致体质增加, 同时其胰岛素抵抗概率也会随之增加, 从长期来看, 可能导致治疗效果减弱[18]。肥胖是 2 型糖尿病的重要危险因素, 近年来, 肥胖 2 型糖尿病患者数量显著上升。据调查显示, 当 BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> 时, 其 2 型糖尿病发病率约为 18.5%, 而 2 型糖尿病患者中, 80% 的患者均存在有肥胖情况, 且肥胖可加剧其胰岛素抵抗程度[19]。由于糖尿病的影响, 患者常会出现消瘦、体重减轻等症状[20]。然而, 胰岛素泵治疗后, 2 型糖尿病患者常担心体重增长导致胰岛素的注射量随之增加。在研究胰岛素泵治疗与增重关系中, 泵治疗 6 个月后, 患者的体重无明显差异; 治疗 1 年后, 患者体重增加 0~2 kg, 无明显差异。在治疗 6 年后, 患者的体重增加 4~6 kg, 这可能与胰岛素每日剂量较前期增加两倍有关。因此, 胰岛素泵治疗可能会导致患者的体重增加通常伴随着适度的体重增加, 这与胰岛素的用量有关[21]。

### 3.4. 强化治疗与其他

CRP 是炎症反应的敏感性指标, 通过抑制胰岛素受体活性加重 IR。IL-6 是体内炎症反应和一系列病理生理过程的重要介质, 高血糖时可促进胰岛细胞分泌 IL-6, IL-6 能降低胰岛素受体底物-1(IRS1)酪氨酸磷酸化, 从而使胰岛素信号转导受阻, 引发 IR。有研究显示[13], 初诊 2 型糖尿病患者治疗前血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平较正常人升高。胰岛素泵强化治疗 14d 后血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平明显降低, 表明胰岛素在改善糖代谢的同时, 还具有明显的抗炎作用, 降低 T2DM 患者血中炎症因子 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平, 因而也能改善 IR。有研究[22]证实, 胰岛素强化治疗可减轻组织非酶性糖化, 对糖尿病肾病患者血糖控制有良好的效果, 并能降低血栓素 A<sub>2</sub> 生成, 抑制血小板聚集, 改善肾脏的供血。但是, 胰岛素强化治疗时间不同对患者肾功能方面影响效果并不确切。此外, 有研究[23]表明, 胰岛素强化治疗不仅可以实现血糖良好控制, 还可以改善肝功能, 可能是血糖紊乱的纠正缓解了肝脏病变程度, 从而减少肝糖原及脂肪的沉积, 减轻肝细胞肿胀, 促进肝细胞代谢及肝脏组织损伤恢复。

## 4. 小结

在 2013 年、2017 年、2020 版的《中国 2 型糖尿病防治指南》中, 对 2 型糖尿病强化治疗均有提及, 且对强化治疗的效果是肯定的。根据《短期胰岛素强化治疗逆转 2 型糖尿病专家共识》, 有研究表明, 2 型糖尿病在早期具有一定的可逆性。短期胰岛素强化治疗可显著改善胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素敏感性, 是一种逆转 2 型糖尿病的有效手段。现有的短期胰岛素强化治疗诱导新诊断 2 型糖尿病逆转的相关研究中, 疗程在 1 周至 3 个月之间, 大部分研究为 2~4 周。一项加拿大的临床研究发现, 强化治疗 8 周患者的结局并不优于 4 周[7]。鉴于血糖达标后需维持一定时间供  $\beta$  细胞功能恢复, 建议短期胰岛素强化治疗疗程为达到血糖正常化后维持不少于 2 周, 方案应结合临床获益和患者意愿进行个体化。专家共识中并未指出过短或过长的强化治疗时间会产生什么影响。强化治疗作为一种有效的治疗糖尿病患者的方法, 能够模拟生理胰岛素的分泌, 提高患者生活质量。

## 参考文献

- [1] International Diabetes Federation (2021) IDF Diabetes Atlas. 10th Edition, International Diabetes Federation, Brussels.
- [2] Purrello, F. and Rabuazza, A.M. (2000) Metabolic Factors That Affect Beta-Cell Function and Survival. *Diabetes Nutrition & Metabolism*, **13**, 84-91.



- [3] Toschi, E., Camastra, S., Sironi, A.M., Masoni, A., Gastaldelli, A., Mari, A., *et al.* (2002) Effect of Acute Hyperglycemia on Insulin Secretion in Humans. *Diabetes*, **51**, S130-S133. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.S130>
- [4] Hsieh, C.H., Hung, Y.J., He, C.T., Lee, C.H., Hung, S.C., Wang, Y.K., *et al.* (2005) The Capability of Glucose Toxicity on Severe Type 2 Diabetes. *Endocrine Research*, **31**, 149-158. <https://doi.org/10.1080/07435800500320661>
- [5] Ilkova, H., Glaser, B., Tunckale, A., Bagriaciik, N. and Cerasi, E. (1997) Induction of Long-Term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients by Transient Intensive Insulin Treatment. *Diabetes Care*, **20**, 1353-1356. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.9.1353>
- [6] 中国胰岛素分泌研究组. 短期胰岛素强化治疗逆转 2 型糖尿病专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(10): 949-959.
- [7] Stein, C.M., Kramer, C.K., Zinman, B., Choi, H., Opsteen, C. and Retnakaran, R. (2015) Clinical Predictors and Time Course of the Improvement in  $\beta$ -Cell Function with Short-Term Intensive Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetic Medicine*, **32**, 645-652. <https://doi.org/10.1111/dme.12671>
- [8] 周广举, 崔佳乐, 李宜臻, 崔素芬, 谢素华, 杨秋, 等. 胰岛素短期强化治疗后不同治疗方案对 2 型糖尿病患者血糖控制水平及其相关指标的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(12): 1813-1817.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [10] 郎名丽. 胰岛素泵在老年 2 型糖尿病患者中的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(12): 87-89.
- [11] 刘昱. 胰岛素泵强化治疗对新诊断 2 型糖尿病患者血糖及胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J]. 实用糖尿病杂志, 2019, 15(5): 15-16.
- [12] 何继东, 姚荷玲, 张兰, 兰直良, 童学良, 刘莉. 新诊断 2 型糖尿病患者早期胰岛素泵强化治疗时间选择[J]. 中华临床医师杂志, 2015, 9(10): 202-205.
- [13] Kramer, C.K., Zinman, B. and Retnakaran, R. (2013) Short-Term Intensive Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **1**, 28-34. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70006-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70006-8)  
[http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(13\)70006-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(13)70006-8/fulltext)
- [14] 张喜婷, 刘莉娟, 曾维伟, 张波, 周梅清, 刘双. 短期胰岛素泵强化治疗联合自我血糖监测对新诊断 2 型糖尿病患者血糖控制的评价[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(12): 998-1003.
- [15] 周立新, 杨晶, 孙荃, 冯晨秋, 赵芳. 722 型和 712 型胰岛素泵用于初诊 2 型糖尿病患者的降糖效果和焦虑、抑郁情绪的比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(4): 248-250.
- [16] Pickup, J.C. (2014) Diabetes: Insulin Pump Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **10**, 647-649. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.142>
- [17] Lv, W., Li, L., Wen, J., Pan, R.F., Sun, R.X., Wang, J., *et al.* (2013) Comparison of a Multiple Daily Insulin Injection Regimen (Glargine or Detemir Once Daily Plus Prandial Insulin Aspart) and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (Aspart) in Short-Term Intensive Insulin Therapy for Poorly Controlled Type 2 Diabetes Patients. *International Journal of Endocrinology*, **2013**, Article ID: 614242. <https://doi.org/10.1155/2013/614242>
- [18] 李小景, 荣秀花, 欧宇苹, 张莉. 利拉鲁肽与胰岛素泵治疗超重 2 型糖尿病的疗效与安全性[J]. 中国医学创新, 2019, 16(27): 35-38.
- [19] 李超杰, 陈慧敏, 濮先明. 利拉鲁肽联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. 青岛医药卫生, 2019, 51(4): 256-259.
- [20] 姚琪, 李宝新, 郭淑芹, 常文龙, 王嵩, 张灿, 等. 不同体重指数 2 型糖尿病患者血清甘丙肽水平的变化[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(4): 246-249.
- [21] Hernandez, C., Lesser, K. and Reed, K. (2018) Pregnancy Outcomes in an Obstetrical Type I Diabetic Patient Population, Insulin Pump vs Insulin Injections. *Obstetrics & Gynecology*, **131**, 179-180. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000533198.43745.05>
- [22] 张丽, 张冉, 田领, 勾艳丽, 于征. 通心络胶囊联合胰岛素治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 南昌大学学报(医学版), 2016, 56(1): 74-76.
- [23] 李日明. 2 型糖尿病并非酒精性肝硬化患者胰岛素强化治疗的相关性探讨[J]. 临床医学工程, 2014, 21(10): 1271.